

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-206879

(43)公開日 平成7年(1995)8月8日

(51)Int.Cl.^a
C 07 F 9/10
A 61 K 7/00

識別記号 庁内整理番号
B 9155-4H
C 9155-4H
W
H

F I

技術表示箇所

A 61 K 37/22 ADA
審査請求 未請求 請求項の数14 FD (全16頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平6-336868
(22)出願日 平成6年(1994)12月27日
(31)優先権主張番号 93-15683
(32)優先日 1993年12月27日
(33)優先権主張国 フランス(FR)

(71)出願人 590003076
ルセルーユクラフ
ROUSSEL-UCLAF
フランス国75007パリ、ブルバール・デ・
ザンパリッド35
(72)発明者 ジャンドミニク・フルヌロン
フランス国マルセイユ、トラベルス・ゴフ
アン、パティマン・デ・プレバルモン(番
地なし)
(72)発明者 アラン・フリュクテュ
フランス国クールブボワ、リュ・カルル・
エペール、15
(74)代理人 弁理士 倉内 基弘(外1名)

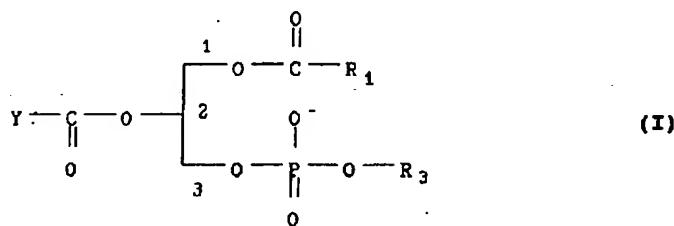
(54)【発明の名称】活性分子の媒介体としての磷脂質、それらの製造法及びそれらの化粧用又は皮膚科用組成物への使用

(57)【要約】

【目的】活性分子の媒介体としての磷脂質を提供する。

【構成】この磷脂質は次式(I)

【化1】

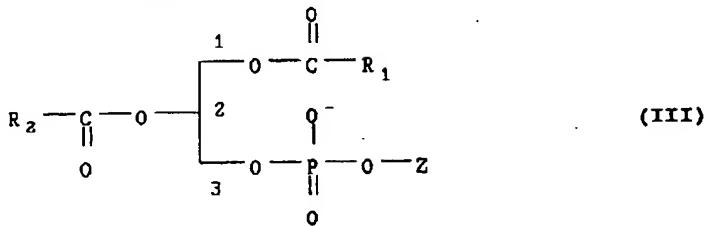


(ここで、R₁は特に飽和の又は1若しくは2個の不飽和を有する14~24個の炭素原子を有する脂肪族鎖を表わし、R₃は特にコリン、エタノールアミン、グリセリン、セリン、イノシット、エタノール、n-ブロバノール、n-ブタノール又はエチレングリコールの残基を

表わし、Yは式Y-C(=O)-の基がホスホリバーゼの作用下で放出させようとするグリセリンの2位にある活性分子を表わすようなものである)を有する。

【効果】このものは活性分子の媒介体として使用できる。

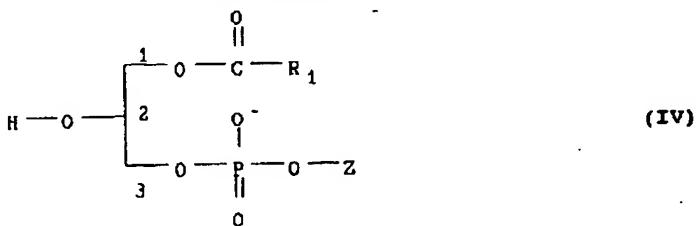
又はイノシットの残基を表わす) の磷脂質又は天然起源の磷脂質の混合物を酵素的トランスホスファチジル化反応によってエチル、プロピル又はブチル基によるR'の*



(ここで、R₁ 及びR₂ は前記と同じ意味を有し、Zはエチル、プロピル又はブチル基を表わす) の化合物を得、この化合物をグリセリンの2位にあるエステル官能※

*基の酵素的加水分解に付して次式 (IV)

【化7】



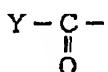
(ここで、R₁ 及びZは前記と同じ意味を有する) の化合物を得、この化合物の遊離化されたヒドロキシル基に次式 (V)

【化8】



(ここで、式

【化9】



の基が請求項1、3及び4に記載の活性分子の残基を表わす) の無水物又は相当する混成無水物によるアシル化反応を行うことを特徴とする式 (I) の活性磷脂質の製造法。

【請求項6】 請求項5記載の製造法において、
・磷脂質の天然供給源が卵黄又は植物レシチンであり、
・天然供給源からの磷脂質がホスファチジルコリン又はホスファチジルエタノールアミン又はこれらの磷脂質の混合物であり、
・R'基の酵素的トランスホスファチジル化により行われるエチル、プロピル又はブチル基による置換がエタノール、プロパノール又はブタノール媒体中でホスホリバーゼDによって達成され、この反応は完全で且つ一義的であり、
・式 (IV) のエタノール、プロパノール又はブタノールリゾホスファチジルを得るために酵素的加水分解がカルシウムCa"媒体中でホスホリバーゼA2 (この酵素は

* 置換反応に付して次式(III)

【化6】

※基の酵素的加水分解に付して次式 (IV)

【化7】

未精製の形で使用される) により達成され、

・膜中に移送しようとする生物活性分子による式 (IV) の化合物の遊離化されたヒドロキシル基のアシル化が、エタノール、プロパノール又はブタノールリゾホスファチジルの酸性化後に、例えばジエチルエーテル又はトルエンのような溶媒中で活性分子の単一の又は混成の無水物を使用して酵素的又は化学的経路で行われることを特徴とする請求項5記載の活性磷脂質の製造法。

【請求項7】 磷脂質により2位に組み入れようとする活性分子が請求項3に記載の物質、好ましくは請求項4に記載の物質であることを特徴とする請求項5又は6記載の活性磷脂質の製造法。

【請求項8】 請求項1～4のいずれかに記載の活性磷脂質及び通常の補助剤を含有することを特徴とする、皮膚、特にざ瘡を患っている皮膚、脱水された皮膚、傷害のある皮膚、しわのある皮膚のケア及び治療に使用される化粧用又は皮膚科用の組成物。

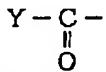
【請求項9】 ビタミンA酸又はその異性体の一つのようなレチノールエステルの媒介体としての活性磷脂質を含有することを特徴とする、特に面ぼうを治療するための請求項8記載の化粧用又は皮膚科用の組成物。

【請求項10】 ビタミンAパルミテート、脂溶性サンフィルターのリノール酸、植物起源の非けん化性物質、キシメン酸を含有する油状混合物、ごま油の必須抽出物、過酸化コーン油、トコフェロラセテート、天然トコフェロール又はファルネソールのうちから特に選択される1種又はそれ以上の補助的な脂溶性活性成分を含有することを特徴とする請求項8又は9記載の化粧用又は皮膚科用の組成物。

【請求項11】 乳酸ナトリウム、ハフニア・ビオリゼ

表わし、R₁は特にコリン、エタノールアミン、グリセリン、セリン、イノシット、エタノール、n-ブロパノール、n-ブタノール又はエチレングリコールの残基を表わし、Yは式

【化14】



の基がホスホリバーゼの作用下で放出させようとするグリセリンの2位にある活性分子を表わすようなものである)の活性脂質にある。

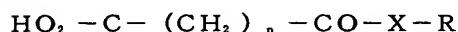
【0007】

【発明の具体的な説明】ここで、飽和の又は1若しくは2個の不飽和を有する14~24個の炭素原子を有する脂肪族鎖とは、特にバルミチン酸、オレイン酸、リノール酸又はミリスチン酸からの鎖を意味する。R₁がエチル、プロピル又はブチル基を表わす式(I)の脂質は、実験の部に記載の試験により示されるように、特に有用である。

【0008】従って、本発明の特別の主題は、R₁がエチル基を表わすことを特徴とする式(I)の活性脂質にある。その合成は、天然の脂質、特に、工業的に製造された又は市販の卵黄を使用して卵黄から抽出されたもの、或いは大豆や大豆レシチンから3工程で抽出されたものから出発して、式(I)の活性脂質を得るよう実施することができる。

【0009】さらに詳しくは、本発明の主題は、2位にグラフト化しようとする活性分子がビタミンA酸、全-trans-レチン酸、9-cis-レチン酸、13-cis-レチン酸; γ-リノレン酸、α-リノレン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)のような必須脂肪酸; グリコール酸、乳酸、酒石酸、α-メチル乳酸、α-ヒドロキシ酪酸、グルコン酸、マンデル酸、ムチン酸、りんご酸、α-フェニル乳酸、サッカリン酸及びタルトロン酸のようなα-ヒドロキシル化酸; コージ酸、アシアチニン酸、マデカシン酸、安息香酸、グルタミン酸、マロン酸、フィチン酸、アスコルビン酸、ノルジヒドログアイアレチニン酸及び18β-グリシルレチニン酸のような各種の酸; チロシン、ヒドロキシプロリン、リジン及びアルギ*

*ニンのようなアミノ酸; pyroGlu-Glu-Asp-Ser-GlyOH、Gly-His-Lys又はArg-Gly-Asp-Serのような小さい官能性ペプチド; 或いはファルネシルスクシネート又はレチノールスクシネートのような二酸モノエステル、次の一般式



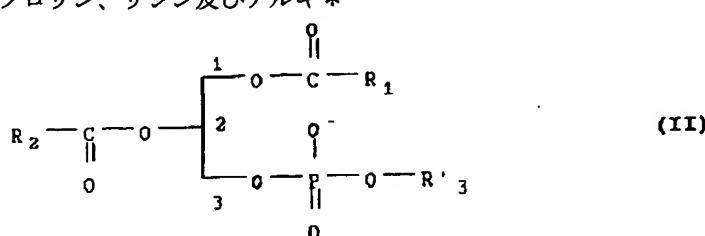
(ここで、nは2~16の数を表わし、Xは硫黄、窒素又は酸素原子を表わし、Rは前記の酸のリストに含まれる基を表わす)の二酸モノアミドよりなる分子のうちから選択されることを特徴とする上で記載の活性脂質にある。

【0010】また、本発明のさらに特定の主題は、2位にグラフト化しようとする活性分子がビタミンA酸、γ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、コージ酸、アシアチニン酸、マデカシン酸、グルタミン酸、フィチン酸、アスコルビン酸、乳酸、グリコール酸、ノルジヒドログアイアレチニン酸、チロシンのようなアミノ酸、pyroGlu-Glu-Asp-Ser-GlyOH、Gly-His-Lys又はArg-Gly-Asp-Serのような小さい官能性ペプチド、18β-グリシルレチニン酸よりなる物質のうちから選択されることを特徴とする上で記載の活性脂質にある。

【0011】また、本発明の主題は、前記の活性脂質の製造法にある。一般的には、グリセロ脂質の化学は、それらの分子の両親媒性を調節するように一般に溶媒混合物中で行われる化学である。従って、生成物は、一般的に非常に希薄な状態で得られ、コストが高い。その結果、これらの生成物の完全に規定された分子としての使用は実際には存在しない。本発明の主題である活性脂質の製造法は、天然の脂質から出発し、グリセロ脂質のエステル結合の2個に対して極性ヘッドR₁-O-による置換、次いで2位の選択的な酵素加水分解による作用を順次に行うことからなる。

【0012】前記の式(I)の活性脂質を製造するための本発明の方法は、次式(II)

【化15】

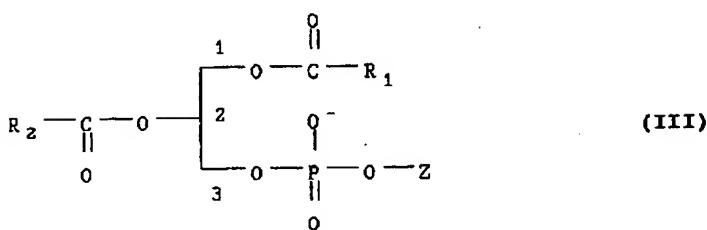


(ここで、R₁及びR₂は同一であっても異なっていてもよく、飽和の又は1若しくは2個の不飽和を有する14~24個の炭素原子を有する脂肪族鎖、例えばバルミチン酸、オレイン酸、リノール酸、ステアリン酸又はミ

リスチン酸からの基を表わし、R'₃はコリン、エタノールアミン、グリセリン、セリン又はイノシットの残基を表わす)の脂質又は天然起源の脂質の混合物を酵素的トランスホスファチジル化反応によってエチル、プロ

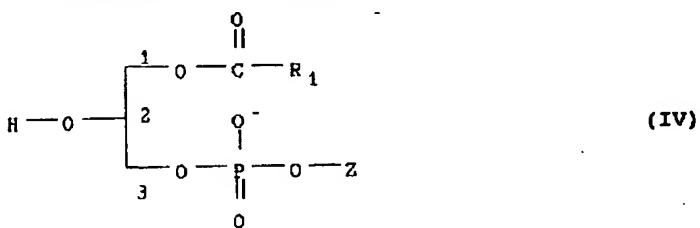
ピル又はブチル基によるR'の置換反応に付して次式(I)
II)

* 【化16】



(ここで、R₁及びR₂は前記と同じ意味を有し、Zはエチル、プロピル又はブチル基を表わす)の化合物を得、この化合物をグリセリンの2位にあるエステル官能※

* 基の酵素的加水分解に付して次式 (IV)
【化17】



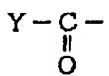
(ここで、R₁及びZは前記と同じ意味を有する)の化合物を得、この化合物の遊離化されたヒドロキシル基に次式 (V)

【化18】



(ここで、式

【化19】



の基が上で記載した活性分子の残基を表わす)の無水物又は相当する混成無水物によるアシル化反応を行うことを特徴とする。

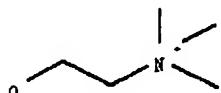
【0013】上記の製造法の好ましい実施態様においては、

- ・磷脂質の天然供給源は、動物又は植物起源のもの、特に卵黄、植物レシチン、例えば大豆レシチンである。

- ・天然供給源からの磷脂質は、特にホスファチジルコリン又はホスファチジルエタノールアミン又はこれらの磷脂質の混合物である。

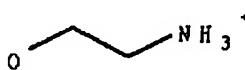
ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミンは、基-O-R'がそれぞれ次式

【化20】



の残基及び次式

【化21】



の残基を表わす式 (II) の化合物に相当する。

- ・R'基の酵素的トランスホスファチジル化により行われるエチル、プロピル又はブチル基による置換がエタノール、プロパノール又はブタノール媒体中でホスホリバーゼDによって達成され (トマスE. バルナン「Enzyme Handbook」p. 545を参照)、この反応は完全で且つ一義的である。

- ・式 (IV) のエタノール、プロパノール又はブタノールリゾホスファチジルを得るための酵素的加水分解がカルシウムCa"媒体中でホスホリバーゼA2 (この酵素は未精製の形で使用される) により達成される。

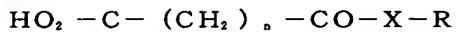
- ・膜中に移送しようとする生物活性分子による式 (IV) の化合物の遊離化されたヒドロキシル基のアシル化が、エタノール、プロパノール又はブタノールリゾホスファチジルの酸性化後に、例えばジエチルエーテル又はトルエンのような溶媒中で活性分子の単一の又は混成の無水物を使用して酵素的又は化学的経路で行われる。

【0014】この合成の独創性は、伝統的な化学工程の間を密接に関連させること及びいくつかの脂肪分解酵素の特異性を使用することにある。その主な新規性は、合

成の全ての工程を容易にさせるために介在する中間体エタノール、プロパノール又はブタノール磷脂質 (PZ) を使用することにある。この種の磷脂質に対するホスホリバーゼA2及びすい臓リバーゼの良好な酵素活性により同じ供給源から生じる粗製の酵素、即ちすい臓粉末の使用が可能になる。エタノール、プロパノール又はブタノール磷脂質 (PZ) は、一義的に得られ、従って沈殿による精製法を使用して清浄な生成物をカルシウム塩の形で得ることができる。この操作手順の利点は、報告された操作手順 (エイブル及びコバチエフ両氏1981並びにオモデオサレー、セスタロ氏他1988) と比べ

て、酢酸ナトリウムの存在下で形成されるナトリウム塩を排除して容易に単離することができる (P Z) からカルシウム塩を得ること並びにホスファチジン酸又は未転化の出発物質のような副生物が存在しないことである。さらに、厳密にカルシウム依存性のホスホリバーゼ A 2 (P A 2) により接触される加水分解を利用する後続の工程においてカルシウム塩を使用することは、酸形のホスファチジルエタノールの使用よりもはるかに好ましい。

【0015】さらに詳しくは、本発明の主題は、磷脂質に2位で組み入れようとする活性物質がビタミンA酸、全-trans-レチノン酸、9-cis-レチノン酸、13-cis-レチノン酸；γ-リノレン酸、α-リノレン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA) のような必須脂肪酸；グリコール酸、乳酸、酒石酸、α-メチル乳酸、α-ヒドロキシ酷酸、グルコン酸、マンデル酸、ムチン酸、りんご酸、α-フェニル乳酸、サッカリン酸及びタルトロン酸のようなα-ヒドロキシル化酸；コーボ酸、アシアチノ酸、マデカシン酸、安息香酸、グルタミン酸、マロン酸、フィチン酸、アスコルビン酸、ノルジヒドログアイアレチノン酸、サリチル酸及び 18β -グリシルレチノン酸のような各種の酸；チロシン、ヒドロキシプロリン、リジン及びアルギニンのようなアミノ酸；pyroGlu-Glu-Asp-Ser-GlyOH, Gly-His-Lys 又はArg-Gly-Asp-Ser のような小さい官能性ペプチド；或いはファルネシルスクシネート又はレチノールスクシネートのような二酸モノエステル、次の一般式



(ここで、nは2~16の数を表わし、Xは硫黄、窒素又は酸素原子を表わし、Rは前記の酸のリストに含まれる基を表わす) の二酸モノアミドよりなる分子のうちから選択され、さらに特定すれば活性物質がビタミンA酸、γ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、コーボ酸、アシアチノ酸、マデカシン酸、グルタミン酸、フィチン酸、アスコルビン酸、乳酸、グリコール酸、ノルジヒドログアイアレチノン酸、チロシンのようなアミノ酸、pyroGlu-Glu-Asp-Ser-GlyOH, Gly-His-Lys 又はArg-Gly-Asp-Ser のような小さい官能性ペプチド、 18β -グリシルレチノン酸よりなる物質のうちから選択されることを特徴とする、前記の活性磷脂質の製造にある。

【0016】前記の式 (I) の磷脂質のうちでも、例示の目的でのみ示せば、特別の使用を意図した前記のような活性物質の媒介体であり得る下記の活性磷脂質が挙げられる。ビタミンA酸又はその異性体の一つ、例えば全-trans-レチノン酸、9-cis-レチノン酸又は13-cis-レチノン酸のようなレチノールエステルの媒

介体としての活性磷脂質は、抗ざ瘡活性、詳しくは面ぼうに対する活性又は抗しわ活性を得る目的で使用することができる。γ-リノレン酸の媒介体としての活性磷脂質は、膜壁の流動性を回復させるため及びγ-リノレン酸の欠乏が皮膚のレベルで大きな障害を生じさせているアトピー性の人の皮膚の状態を改善するために使用される。エイコサペンタエン酸 (EPA) 及び(又は) ドコサヘキサエン酸 (DHA) の媒介体としての活性磷脂質は、乾癬の治療のために使用される。なぜならば、脂肪酸の外部からの供給が乾癬を罹っている皮膚の状態を大いに改善することが示されたからである。

【0017】α-ヒドロキシ酸、例えばグリコール酸、乳酸、酒石酸、α-メチル乳酸、グルコン酸、マンデル酸、ムチン酸、りんご酸のような酸の媒介体としての活性磷脂質は、過角化症、ざ瘡、老化、特に化学線による老化の治療に使用される。センテラ・アジアチカ (Centella asiatica) 植物から抽出されたアジアチノン酸及びマデカシン酸は、治癒性及びセルライト防止性を有することが知られている。それらは纖維芽に優れた質のコラーゲンを生成させる。活性磷脂質によりグラフト化し移送されるとそれらの活性は非常に増大する。フィチン酸は金属の優れたキレート化剤である。従って、このものは、酸化防止性、抗ラジカル性及び抗金属酵素性、特にアンチプロテアーゼ性を持っている。フィチン酸は活性磷脂質の2位に組み入れることができ、しかして一層バイオアベラブルにさせる。アスコルビン酸即ちビタミンCも優れた抗ラジカル剤及び酸化防止剤である。これは、あらゆる種類の生化学的サイクル、特に皮膚に関係する。活性磷脂質によって組み入れられると、それははるかに安定であり、バイオアベラブルであり、例えば、日光放射線に対する暴露の場合に非常に有用である。この場合には、それは生物性の鉄を捕捉し、炎症の有害な作用を抑制する。

【0018】ノルジヒドログアイアレチノン酸も優れた酸化防止剤であり、日光角化症の治療に使用される。活性磷脂質の2位にグラフトさせると、そのバイオアベラビリティは相当に増大し、このために同じ活性を得るのに少ない薬量を使用でき、従って有害な副作用を減少させることができる。2位にチロシンを有する活性磷脂質は、皮膚に容易に吸収され、より深い日焼けを得るのが可能である。なぜならば、メラミンの合成はチロシンの使用に基づいているからである。 18β -グリシルレチノン酸は非常に良好な抗炎症剤であるが、非常に可溶性ではないので、皮膚に浸透するのが困難である。活性磷脂質の2位にグラフトさせると、その皮膚への浸透は非常に高められ、その有効性も高くなる。

【0019】また、本発明の主題は、0.1~10%、詳しくは0.4~5% (全組成物に対して) の量の前記の活性磷脂質及び通常の補助剤を含有することを特徴とする、皮膚、特にざ瘡を患っている皮膚、脱水された

皮膚、傷害のある皮膚、しわのある皮膚のケア及び治療に使用される化粧用又は皮膚科用の組成物にある。特に、本発明の主題は、ビタミンA酸又はその異性体の一つ、例えば全-*trans*-レチノール酸及び9-*cis*-レチノール酸のようなレチノールエステルの媒介体としての活性鱗脂質を含有することを特徴とする、特に面ぼうを治療するための化粧用又は皮膚科用の組成物にある。

【0020】これらの種々の活性鱗脂質を皮膚に供給するために好適な補助剤が使用される。補助剤のうちでも、ソルビタンステアレートのようなソルビタンエステル、POEソルビタンパルミテートのようなオキシエチレン化ソルビタンエステル、サッカロースココエートのようなサッカロースエステル、メチルグルセス-20又はメチルグルコースセスキステアレートのようなオキシエチレン化された又はされていないグルコースエステル又はメチルグルコースエステル、セチル鱗酸カリウムのような中和されたアシルリン酸塩、エトキシル化ステアリン酸のようなエトキシル化脂肪酸、エトキシル化ステアリルアルコールのようなエトキシル化脂肪族アルコール、卵又は大豆からの大なり小なり脱オイルされた水素化された又はされていないレシチン、エトキシル化植物ステロールのような各種の界面活性剤がしばしば使用される。また、補助剤は、湿潤剤、メチルパラバンのような保存剤、バイオソル、プロノポール、香料、着色剤、タルクのような充填剤又はポリメタクリレートを含有できる。

【0021】随意として、本発明の組成物は、不溶性又は可溶性の添加剤、例えば脂溶性又は水溶性の補助的活性成分、例えば、日光放射線に対する保護力を与えるためのサンフィルター、日光放射線遮蔽剤、ビタミンエキス、酸化防止剤、分散剤及び安定剤を含有することができる。

【0022】添加剤が油性及び水性相に不溶性であるときは、それらは補助的な相を構成する。これらは、例えば、下記の物質から選択される。

- ・ペルフルオルエーテル、例えば、「ホンブリン(FO MBLIN)」(登録商標、モンテカチニ社製)

- ・不溶性顔料、例えば、酸化チタン、ルチル型酸化チタン、アナターゼ型酸化チタン、熱分解法酸化チタン(例えば、「P25」(登録商標、デグッサ社製))、微粉碎酸化チタン(例えば、「サンピール(SUN VEL)」(登録商標、池田社社製))、シリコーン又はアミノ酸、又はレシチン又はステアリン酸金属により表面処理された酸化チタン、酸化鉄、シリコーン又はアミノ酸、又はレシチン又はステアリン酸金属により表面処理された酸化鉄、酸化亜鉛、微粉碎酸化亜鉛(例えば、「UFZO」(登録商標、コスマ・トレンド社製))、酸化チタンで被覆した雲母。

【0023】また、本発明の主題は、1種又はそれ以上の補助的な脂溶性活性成分、特に下記の物質(その最終

全処方物に対して表わした好ましい%を示す)をエマルジョンの油性相中に含有することを特徴とする皮膚科用又は化粧用組成物にある。

- ・ビタミンAパルミテート: 500~10,000IU/g、
- ・脂溶性サンフィルター; メトキシ桂皮酸オクチル: 0.5~10%; エトキシ桂皮酸イソアミル: 0.5~10%; オクチルジメチル25パバ: 0.5~8%; サリチル酸オクチル: 0.5~5%; ブチルメトキシジベンゾイルメタン: 0.5~5%; ベンゾフェノン3: 0.5~10%; オクチルトリアゾン: 0.5~5%; 4-ポリエトキシアミノ安息香酸エチル: 0.5~10%; イソプロピル-4-ジベンゾイルメタン: 0.5~5%、
- ・コーン、カリテ(carite)、大豆又はアボガドからの非けん化性物質: 0.1~3%、
- ・「キシメノイル」(登録商標、50%のキシメン酸を含有する油状混合物): 0.1~5%; ごま油の必須抽出物: 0.1~4%; 過酸化コーン油0.1~10%;
- トコフェロールアセテート: 0.05~7%; 天然トコフェロール: 0.05~5%; ファルネソール: 0.05~5%; リノール酸: 2~10%。

【0024】また本発明の主題は、特に、乳酸ナトリウム、ハフニア・ビオリゼート(Hafnia biolyzate)の抽出物、クレブシエラ・ニューモニアエ・ビオリゼート(Klebsiella pneumoniae biolyzate)の抽出物及び水溶性サンフィルターのうちから特に選択される1種又はそれ以上の補助的な水溶性活性成分をエマルジョンの油性相中に含有することを特徴とする前記の化粧用又は皮膚科用の組成物にある。

【0025】また、水溶性の補助的な活性成分は、下記の物質(その最終全処方物に対して表わした好ましい%を示す)から選択することができる。

- ・中和2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸: 0.5~8%、
- ・中和2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸: 0.5~5%、
- ・アスコルビン酸: 0.5~10%; カフェインベンゾエート: 0.1~5%; フィチン酸: 0.1~5%; ムチン酸: 0.1~5%; 植物たんぱく質の加水分解生成物: 0.1~10%; ポリグルカン: 0.1~5%、
- ・メキシカン・ミモザの抽出物: 0.5~20%; シトサン: 0.5~20%; 海生動物抽出物: 0.1~3%、
- ・ヒルジン抽出物: 0.5~10%; 分裂組織抽出物: 0.1~5%; プロシアノドリックオリゴマー: 0.05~3%; 酵母抽出物: 0.05~3%; パンテノール: 0.05~5%; センテラ・アシアチカ(Centella asiatica)抽出物: 0.05~3%

%；グリシルレチニン酸：0.05～2%。

【0026】前記した種々の化粧用又は皮膚科用の組成物は、この領域において使用される通常の方法により得ることができる。本発明に従う化粧用組成物は、化粧品において使用される全ての形態で、即ち、ポット又はチューブに入れたクリーム又はゲル、ガラス又はプラスチック製の瓶及び定量の瓶又は小瓶に入れた乳液として提供できる。

【0027】前記の皮膚科用の組成物は、局部適用のための液状又は固体状の製剤の形態で、特に下記の形態のいずれかで提供することができる。

- ・脂肪ゲル、
- ・単純な油中水滴型のエマルジョン、
- ・単純な水中油滴型のエマルジョン、
- ・多相エマルジョン、例えば、三相型の水中一油中一水滴型エマルジョン又は油中一水中一油滴型エマルジョン、
- ・油性相を取り巻く脂質二重層を形成する液状結晶を含有する複合エマルジョン、
- ・液状結晶を含有する水中油滴型エマルジョン、
- ・水中油滴型又は油中水滴型ミクロエマルジョン、
- ・分散された油性相であって互い異なつており且つ不溶性であるものを含有するエマルジョン、
- ・油性相を水性相に分散させてなるブソイドエマルジョン又はディスページョンであって、ゲル化剤、例えば「リュプラゲル」（登録商標）（ポリグリセリルメタクリレート、セジルマ社製）、「ペミュレン」（登録商標）、「ハイパン」（登録商標）、キサンタンガム、CMC、ヒドロキシエチルセルロース、「アミゲル」（登録商標）、ポリビニルピロリドン、「アメルセルHM150」（登録商標）、又は2種以上のゲル化剤の混合物によって、伝統的な界面活性剤なしで安定化されたもの。

【0028】また、本発明の主題は、前記の活性磷脂質、特に活性ホスファチジルエタノールの形の磷脂質を皮膚に投与するための化粧用又は皮膚科用の組成物の製造に使用することにある。これらの活性磷脂質を化粧用又は製薬用の製剤に使用する目的は、前記の活性磷脂質により皮膚に生きた有機体と活性物質を供給することである。

【0029】さらに、本発明の主題は、前記の化粧用組成物の充分な量を皮膚に適用することを特徴とする乾燥した又は脱水した皮膚の化粧的治療方法にある。本発明の特定の主題は、前記の化粧用組成物を使用することを特徴とする面ぼうの化粧的治療方法にある。

【0030】

【実施例】以下の実施例は本発明を例示するために示すものであって、本発明を何ら制限するものではない。

【0031】例1：ビタミンA酸の媒介体としての磷脂質の製造

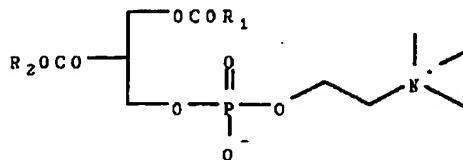
天然起源から抽出された磷脂質の混合物をビタミンA酸の媒介体化合物に転化する方法を下記の三段階法により行った。

1. 天然磷脂質の抽出及びそれらの单一化合物への転化
2. 2位の選択的加水分解
3. リゾ磷脂質の再アシル化。

下記の略号を使用する。

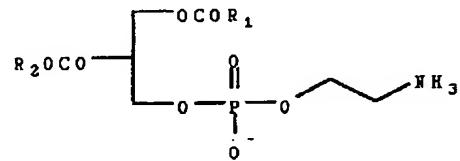
P C : 次式のホスファチジルコリン。

【化22】



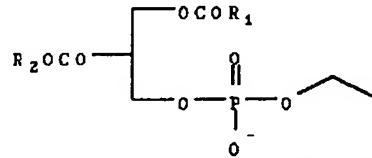
P E : 次式のホスファチジルエタノールアミン。

【化23】



P E T : 次式のホスファチジルエタノール。

【化24】



上記の式において、R₁ 及びR₂ は前記の意味を有する。

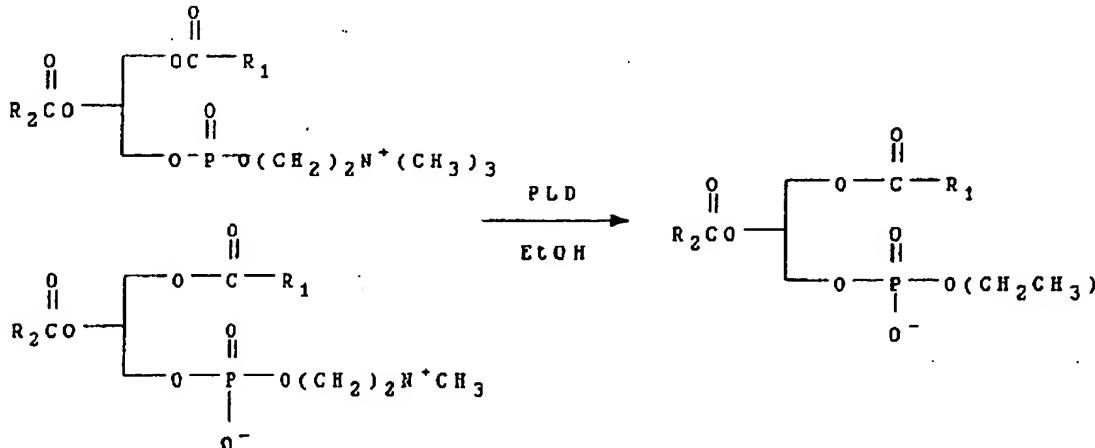
【0032】1. 天然磷脂質の抽出及び单一化合物への転化

a) 天然磷脂質の抽出

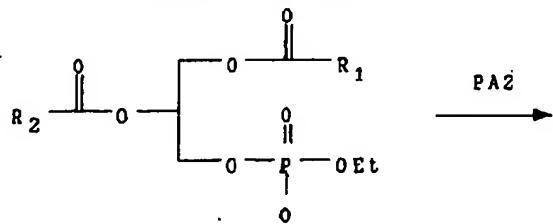
使用した磷脂質の供給源はニワトリの卵黄である。市販の卵又は工業的に製造された卵黄を使用した。市販の卵から出発する場合には、第一段階は約100℃で約10分間行う硬化である。次いで卵黄を集め、直接に又は乾燥後に抽出を行う。抽出は、まずアセトン（湿った卵黄400g当たり200mlづつ3回）を使用して碎いた卵黄を溶媒中に単に攪拌するだけで行った。懸濁液をろ過し、固形分を再度アセトンで処理した。乳白色の残留固形分を乾燥し、次いで200mlのエタノールに分散させた（3回）。ろ過した後、エタノール相を下記の工程に必要な容積に保持するか、又は減圧下に蒸発させた。残留物を最低量のジクロロメタン（DCM）で希釈し、500mlのアセトンを添加した。懸濁液を4℃で16時間保持し、次いでろ過し、乾燥した。抽出速度

は卵黄1個当たり平均して1gの燐脂質であり、乾燥物質1kg当たり150gの燐脂質が得られた。得られた混合物は、大部分が4対1の割合のPC及びPEからなっていた。

*



上記の式において、R₁ 及びR₂ は前記の意味を有する。この転化は、燐脂質の極性ヘッドを変性するのを可能にするトランスホスファチジル化反応を触媒するようにホスホリパーゼD (PLD) の性質を使用して行った。PLDをキャベツの葉から抽出した。白い葉をブレンダーを使用して1リットルの蒸留水で切り刻んだ。粉碎生成物をろ過し、ろ液 (1.1~1.2リットル) をそのまま又は薄めて使用した。40mMの塩化カルシウムを添加した。pHは5~6であった。10~80g/1、好ましくは40g/1の種々の量のPC/PE混合物のエタノール溶液の半容を1容の酵素抽出液に添加し、激しく攪拌した。反応の進展を薄層クロマトグラフ※



上記の式において、R₁ 及びR₂ は前記の意味を有する。使用したPA2の供給源は、ブタのすい臓粉末(フルカ社製)であった。2gの酵素粉末を硼酸(50mM)と塩化カルシウム(50mM)からなる10~20mLの溶液に溶解した。pHを2~3の間に20分間調節し、次いでpHを1N苛性ソーダ液により7~8に戻した。次いで10gのPET溶液をカルシウム塩(16ミリモル)の形で100~200mLのエーテルに添加し、混合物を激しく攪拌し続けた。反応の進展を薄層クロマトグラフィーによりモニターした。加水分解により遊離されるリゾーPET及び脂肪酸のためにPETの規則的な消失が観察された。反応終了時にセライトでろ過した。リゾーPETを沈殿により精製するために、溶液の溶解度にとって十分な容積のみが維持されるほどにエ

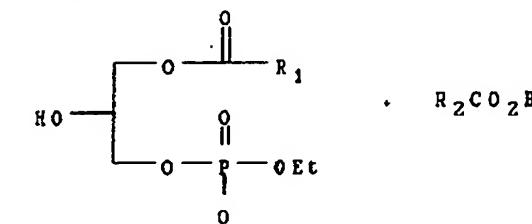
* 【0033】 b) PC/PE混合物のPETへの転化
下記の反応に従う。

【化25】

※イー(TLC)によりモニターした。2~10時間の間の後に、PC及びPEの消失並びにゴム状沈殿の形成が確認された。水性相を除去した。沈殿を最低量のジクロルメタン又はその他の適当な溶媒に溶解し、ろ過し、次いで400mLのアセトン中で攪拌しながら沈殿させることにより精製した。ろ過し、乾燥した。乳白色生成物を60~90%の収率で得た。これはホスファチジルエタノールのカルシウム塩であった。

【0034】 2. リゾーPETを得るためのPETの2位の加水分解
下記の反応に従う。

【化26】



ーテルを蒸発させ、この溶液を400mLのアセトンに激しく攪拌しながら注いだ。色が乳白色のカルシウム塩の形のリゾーPETは沈殿したが、放出された脂肪酸はアセトンに溶解したままであった。ろ過し、乾燥した。リゾーPET誘導体を60~90%の収率で得た。

【0035】 3. 2位の再アシル化

この段階は二つの段階に細分される。

- ・リゾーPETの酸性化
- ・ビタミンA酸の無水物をその場で得た後の実際のアシル化

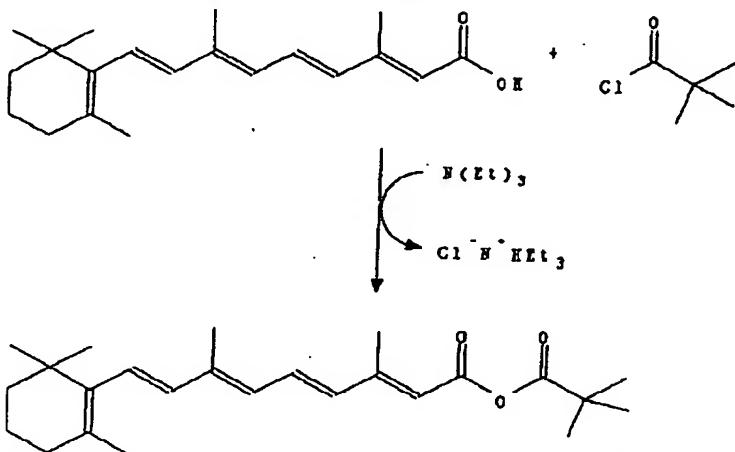
a) リゾーPETの酸性化

上で得たリゾーPETは塩の形を含有する。しかして、酸形のPETを次のように得た。生成物(5g)をクロロホルム(10mL)又はジクロルメタン(10mL)

とメタノール (12 ml) との混合物に溶解し、次いで 1 N 塩酸で洗浄し (3 × 10 ml)、次いで有機相を蒸留水で洗浄し、トルエンの存在下に減圧下に蒸発させた。粗生成物をデシケーターで減圧乾燥した。

【0036】b) ビタミンA酸の無水物をその場で得た後の実際のアシル化

活性な形で導入しようと望むリゾーPETの酸形を使用してそのアシル化を行った。レチノ酸又は高度不飽和酸*



無水物の製造：ビタミンA酸 (500 mg、1.66ミリモル) を20 mlのトルエン及びエチルエーテル (1 mlのトリエチルアミン (7.2ミリモル) を含有する) に溶解してなる溶液に塩化ピバロイル (0.2 ml、1.1.6ミリモル) を添加した。反応は、光を遮断し※

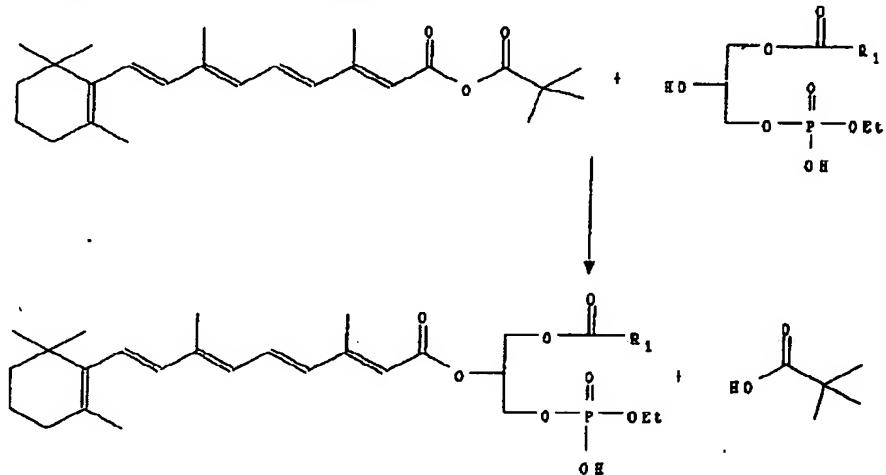
*のような価値の高い酸については、ピバリン酸との混成無水物を製造するか又は反応媒体中でジシクロヘキシカルボジイミド (DCC) を使用することができる。混成無水物を製造する場合には、受容するアルコール上に移動するのが少なくとも立体障害のある混成無水物のアシル基である。無水物によるアシル化は次式の反応による。

【化27】

※で不活性雰囲気下に行った。TLCによりモニターすると数分間で酸の消失が示された。

【0037】アシル化
次式の反応による。

【化28】



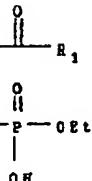
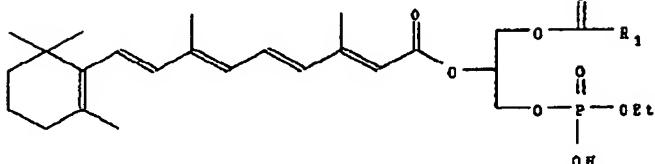
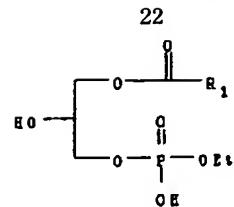
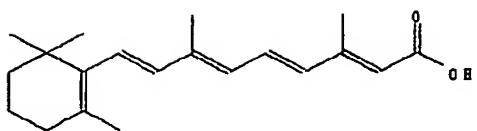
上記の式において、 R_1 は前記の意味を有する。次に、10 mlのトルエン及びエチルエーテルに溶解したリゾーPET (600 mg、1.3ミリモル) と、1 mlのトルエン又はエチルエーテルに溶解した4-ジメチルアミノピリジン (12 mg、0.13ミリモル) を添加した。反応の進展を TLCによりモニターした。反応は6～10時間後には完全であった (リゾーPETの消滅)。セライトでろ過を行った。1 N 塩酸 (10 ml) ★

★を添加し、有機相を回収し、水洗した。トルエンの存在下に蒸発を行った。粗混合物をシリカでクロマトグラフィーして分別した。精製後の収率は60%であった。このようにして600 mgのPET-ビタミンAを得た。

【0038】ジシクロヘキシカルボジイミド (DCC) によるアシル化
次式の反応による。

【化29】

21



10 ml のトルエン及びエチルエーテルに溶解したリゾ-PET (600 mg、1.3ミリモル) と、1 ml のトルエン又はエチルエーテルに溶解した4-ジメチルアミノピリジン (12 mg、0.13ミリモル) と、ジシクロヘキシリカルボジイミド (322 mg、1.56ミリモル) を、20 ml のトルエン又はエチルエーテル (1 ml のトリエチルアミン (7.2ミリモル) を含有する) に溶解したビタミンA酸 (500 mg、1.66ミリモル) に添加した。反応の進展をTLCによりモニ*

20

* ターした。反応は6~10時間で完全であった(リゾ-PETの消滅)。セライトでろ過を行った。1N塩酸 (10 ml) を添加し、有機相を回収し、水洗した。トルエンの存在下に蒸発を行った。粗製の混合物をシリカでクロマトグラフィーして分別を行った。精製後の収率は60%であった。このようにして、600 mgのPET-ビタミンAを得た。

【0039】

例2：抗ざ瘡用のクリーム

下記の油性相を70℃に加熱した。

・ステアラミドプロピルPG-ジモニウム クロリド (CTFA名)	3.0 g
・コカミドプロピルPG-ジモニウム クロリド (CTFA名)	1.0 g
・セチルアルコール	3.0 g
・ミリスチン酸ミリスチル	5.0 g
・水素化ポリイソブテン	2.0 g
・カリテバター	2.0 g
・プロピレングリコールステアレート	3.0 g
・シリコーンオイル	2.0 g
・植物油	5.0 g
・酸化防止剤	0.2 g
・酢酸オレイル	1.0 g
さらに、下記の水性相を調製し、70℃に加熱した。	
・脱塩水SQF	100.0 g
・グリセリン	10.0 g
・変性ヒドロキシエチルセルロース	0.5 g
・PVP	1.0 g
・保存剤	0.52 g

上記の二つの相を90℃で10分間激しく混合し、次いで穏やかに攪拌しながらゆっくりと冷却することにより水中油滴型(O/W)エマルジョンを製造した。0.5%の香料、次いで0.5%の全-trans-2-レチ※

※ノイルホスファチジルエタノールを45℃で添加した。

次いで冷却を25℃で続ける。この陽イオン性O/W型エマルジョンは坐そうの治療に使用される。

【0040】

例3：アトピー性皮膚の治療用のクリーム

- ・γ-リノレン酸ホスファチジルエタノール 5.0 g

23

・アルキル磷酸カリウム	2. 0 g
・パルミチン酸エチルヘキシル	8. 0 g
・水素化ラノリン	5. 0 g
・脂肪酸のトリグリセリド	4. 0 g
・ソルビタンステアレート	1. 0 g
・中和カルボキシビニル重合体	0. 4 g
・保存剤	0. 4 g
・精製水 S Q F	100. 0 g

【0041】

例4：乾癬治療用のクリーム

・2-APEホスファチジルエタノール	1. 0 g
・2-DHAホスファチジルエタノール	1. 0 g
・グリセリンステアレート	4. 0 g
・ソルビタンパルミテート	6. 0 g
・ペルヒドロスクワレン	5. 0 g
・ジイソプロピルシクロヘキサン	7. 0 g
・カプリン酸／カプリル酸トリグリセリド	9. 0 g
・グリセリン	5. 0 g
・保存剤	0. 35 g
・精製水 S Q F	100. 0 g

【0042】

例5：サンローション

・2-アスコルビルホスファチジルエタノール	3. 0 g
・サンフィルター	5. 0 g
・ワセリンオイル	10. 0 g
・セテアリールオクタノエート	4. 0 g
・脱オイルした大豆燐脂質	5. 0 g
・シリコーンオイル	2. 5 g
・セチルエーテルPOE	2. 0 g
・ソルビタンステアレート	1. 0 g
・保存剤	0. 35 g
・芳香組成物	0. 5 g
・精製水 S Q F	100. 0 g

【0043】

例6：化学線による老化の治療用の多相エマルジョン

下記の水性相（内部水性相という）を80℃に加熱した。

・脱塩水	26. 52 g
・メチルパラバン	0. 1 g
・硫酸マグネシウム	0. 28 g
・グリセリン30度ポーメ	0. 8 g
・o-シメン-5-オール	0. 04 g

下記の油性相を別に加熱した。

・グリセリルイソステアレート	2. 0 g
・ポリオキシエチレン水素化リシン	
オイル（7モル）	0. 2 g
・大豆油	8. 2 g
・プロピルパラバン	0. 06 g
・揮発性シリコーンオイル	1. 6 g
・2-ラクチルホスファチジルエタノール	5. 0 g

上記の水性相を油性相に80℃で5分間激しく攪拌する50回により分散させた。次いで、全体を25℃にゆっくり

24

りと冷却した。次いでこの一次油中水滴型エマルジョンを下記の水性相（外部水性相といふ）に周囲温度で穏や*

・脱塩水SQF	100.0 g
・「リュプラグルMS」（登録商標）	15.0 g
・「カルボポール980」（登録商標）	0.03 g
・EDTA四ナトリウム	0.054 g
・メチルパラバン	0.216 g
・イミダゾリジニル尿素	0.216 g
・純水酸化ナトリウム	0.0125 g

【0044】

例7：二相型の治療用エマルジョン

下記の油性相を80℃に加熱した。

・ステアリルアルコール	1.0 g
・セチルアルコール	2.0 g
・セテアリールオクタノエート	4.0 g
・ポリソルベート60	4.0 g
・ソルビタンステアレート	4.0 g
・べにばな油	6.0 g
・カリテバター	3.0 g
・シリコーンオイル	0.5 g
・トコフェロール	0.05 g
・2-アシアチコシルホスファチジルエタノール	0.5 g
・2-マデカシルホスファチジルエタノール	0.5 g
下記の水性相を80℃に加熱した。	
・脱塩水SQF	100.0 g
・カルボキシビニル重合体	0.3 g
・保存剤	0.7 g
・「リュプラグルMS」	5.0 g
・純水酸化ナトリウム	0.3 g

上記の油性相を水性相に分散させ、全体を10分間激しく攪拌する。得られたエマルジョンを25℃にゆっくりと冷却する。

※

・脱塩水SQF	100.0 g
・塩化ナトリウム	0.8 g
・純くえん酸	0.01 g
・メチルパラバン	0.25 g
・プロピレングリコール	2.0 g
・o-シメン-5-オール	0.1 g
下記のシリコーン相を60℃に加熱した。	
・ステアリン酸イソセチル	3.0 g
・「アルラセル83」（登録商標）	0.8 g
・水素化リシンオイル	0.3 g
・「エルファコスST9」（登録商標）	2.0 g
・2-NDGAホスファチジルエタノール	2.0 g
・「DCシリコーン3225」（登録商標） (ダウコーニング社製)	9.0 g
・揮発性シリコーン	4.0 g

上記の水性相をシリコーン相にゆっくりと攪拌しながら
10分間で分散させた。次いでこのように形成されたエ

※ 【0045】例8：日光性角化症の治療用の水／シリコーンエマルジョン下記の油性相を60℃に加熱した。

マルジョンを25℃に冷却した。

例9：乳化剤を使用しないプレタンニングエマルジョン

下記の油性相を80℃に加熱した。

・小麦胚芽油	4.0 g
・ポリイソブテン	4.0 g
・ステアリン酸オクチル	4.0 g
・セラミドHO3	2.0 g
・2-トロシニルホスファチジルエタノール	2.0 g

下記の水性相を80℃に加熱した。

・グリセリン30度コデックス	3.0 g
・カルボキシビニル重合体	0.45 g
・「リュープラゲルMS」	4.0 g
・純水酸化ナトリウム	0.055 g
・保存剤	0.55 g
・香料	0.20 g
・脱塩水	60.0 g

上記の油性相を水性相に非常にゆっくりと搅拌しながら且つ高い剪断の下に30分間で分散させた。次いで、こ

のように形成されたエマルジョンを45℃にゆっくりと*

・タルク	3.0 g
------	-------

タルクの分散が完了したならば、全体の冷却をゆっくりと搅拌しながら続けた。温度が25℃になったときに、※

・香料	0.2 g
-----	-------

【0047】

例10：抗炎症用のエマルジョン

下記の態様で水中油滴型エマルジョンを調製した。

下記の油性相を80℃に加熱した。

・自己乳化性グリセリンステアレート	6.0 g
「アラセル165」(登録商標、ICI社製)	
・セチルアルコール	1.0 g
・エトキシル化大豆のステロール	2.0 g
「ゲネロール122E10」(登録商標、ヘンケル社製)	
・ワセリン油とラノリンアルコールとの混合物	3.0 g
「アメルコールL101」(登録商標、アメルコール社製)	
・ペトラタムとラノリンアルコールとの混合物	1.0 g
「アメルコールCAB」(登録商標、アメルコール社製)	
・オリーブ油	6.0 g
・カリテバター	3.0 g
・プロピルパラバン	0.05 g
・2-グリシルレチニルホスファチジル エタノール	1.0 g

下記の水性相を80℃に加熱した。

・脱塩水	60.0 g
・70%ソルビット	3.0 g
・キサンタンガム	0.3 g
・メチルパラバン	0.1 g

キサンタガムが十分に分散されたならば、上記の油性相を水性相に80℃で添加し、20分間激しく搅拌した。

エマルジョンが生じた。次いで、搅拌をゆるめ、エマル

ジョンを40℃にゆっくりと冷却した。次いで、0.1

5gのイミダゾリジニル尿素を含有する2gの水、次い

*冷却し、次いで下記のタルクを強く搅拌しながら添加した。

※下記の香料を穏やかに搅拌しながら添加した。

0.2 g

で0.3gの香料を添加した。

【0048】活性界面活性試験

一例として、全trans-2-レチノイルホスファチジニルエタノールの面ぼう減退力を下記の操作手順に従って試験した。面ぼう減退活性の試験のために選択し

た動物は雌のヘアレスリノ種 (*h r r h*) のマウスである。この選択は、このような動物の皮膚は大きい直径と狭いオリフィスを有する面ぼうを高密度で有するという事実による。動物の皮膚に面ぼう減退剤を使用すれば、面ぼうのオリフィスが開口するのが誘発され、その中に角質物質及び皮脂が放出される。試験開始時に生後 6 週間であり且つ平均体重がそれぞれ 18 g である 6 匹づつからなる二つのグループを作った。第一グループは蒸留水により処理されたマウスからなり（ネガチブ対照例）、第二グループは被検化合物で処理されたマウスからなっていた。この処理は、被検化合物を 0.02 ml の薬量で 21 日間にわたり 7 日間のうち 5 日について肩甲骨間部に局所適用することからなっていた。動物を 3 週間の処理の終了時に最後の適用から 24 時間後に犠牲にした。次いで、動物の処理した領域から皮膚の生検試料を採取し、これらの生検試料から、当業者に知られた方法に従って行われる標準的な形態測定の研究を考えて試料の薄片を調製した。

【0049】下記のパラメーターを測定した。

- ・表面での面ぼうの開口の直径、即ち d
- ・面ぼうの直径、即ち D

*・面ぼうのプロファイル、即ち $R = d/D$

比率 $R = d/D$ から面ぼう減退剤の作用の量を求めることができる。被検化合物について対照例と比較して、面ぼうの抑制率%、即ち次式の比率

【数1】

$$\text{抑制率\%} = \frac{(\text{化合物の } R - \text{対照例の } R)}{\text{対 照 例 の } R} \times 100$$

を計算する。エチルジグリコールの 0.1% 溶液としての全-*t r a n s - 2 - レチノイルホスファチジニルエタノール*の面ぼう減退活性を上記の方法に従って測定し、下記の結果を得た。

被検化合物の $R = 0.89$

対照例の $R = 0.78$

抑制率 = 14.1%

従って、0.1% の薬量の全-*t r a n s - 2 - レチノ*

20 イルホスファチジニルエタノールは良好な面ぼう減退活性を有することがわかる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 6 1 K 7/48

31/685

38/00

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

ADA